

Nouvelle classification des variants dans *CFTR*-France


Home DNA Protein Statistics About Download Contact

Contributors


Welcome to the *CFTR*-France Database which records

22830 variants (1045 different) and 5959 individuals

Variants are gathered from 10 laboratories from all over FRANCE with a particular focus on phenotypes. More details [here](#).



Support



CFTare

Search for variants or patients

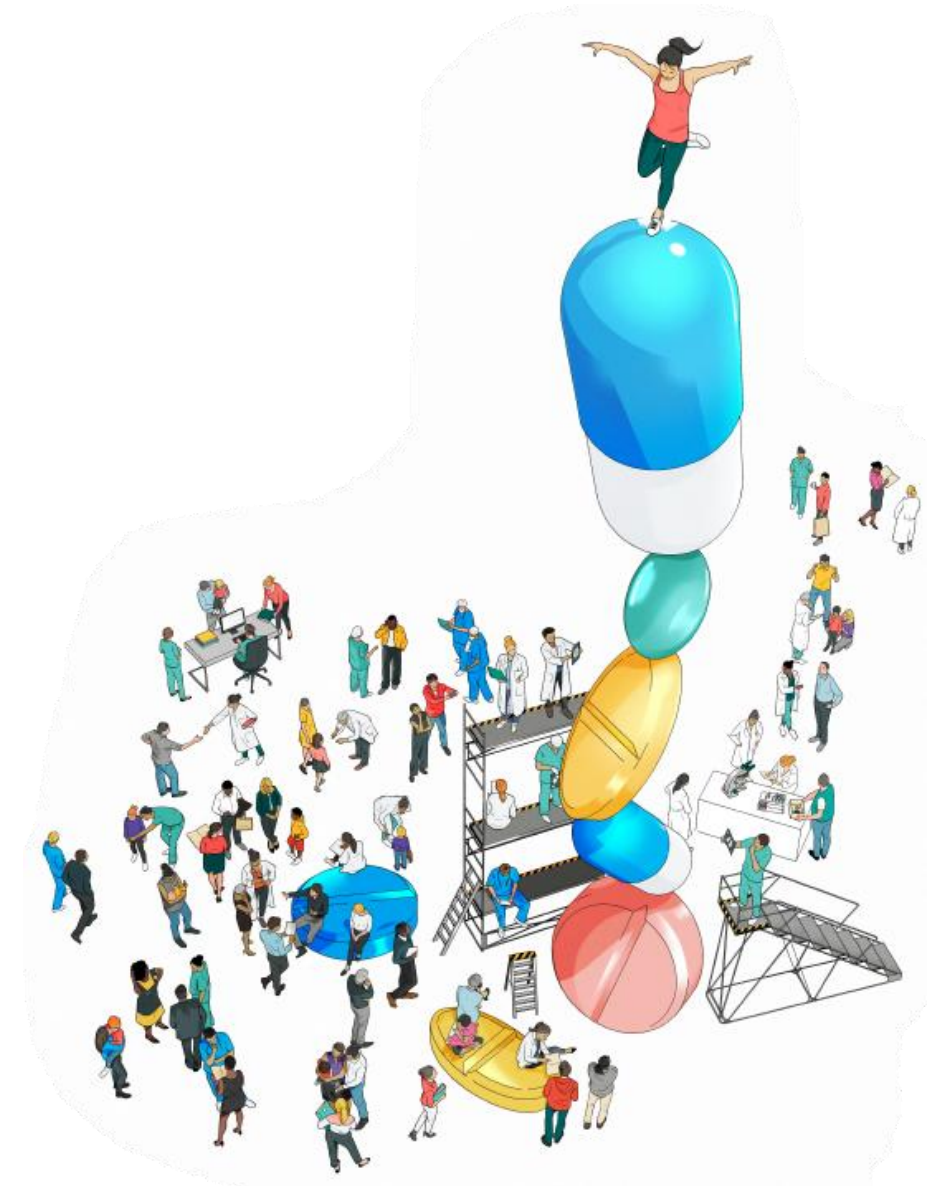
Souphatta SASORITH

**Corinne BAREIL
Caroline RAYNAL
Montpellier**



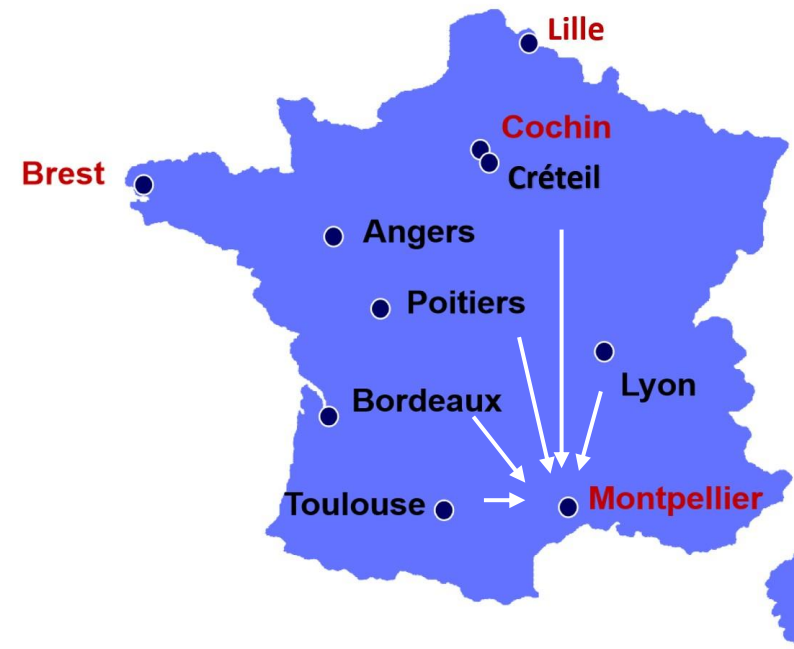
CFTR-France, la base de données spécialisée sur les variants rares du *CFTR*

<https://cftr.chu-montpellier.fr>



CFTR-France

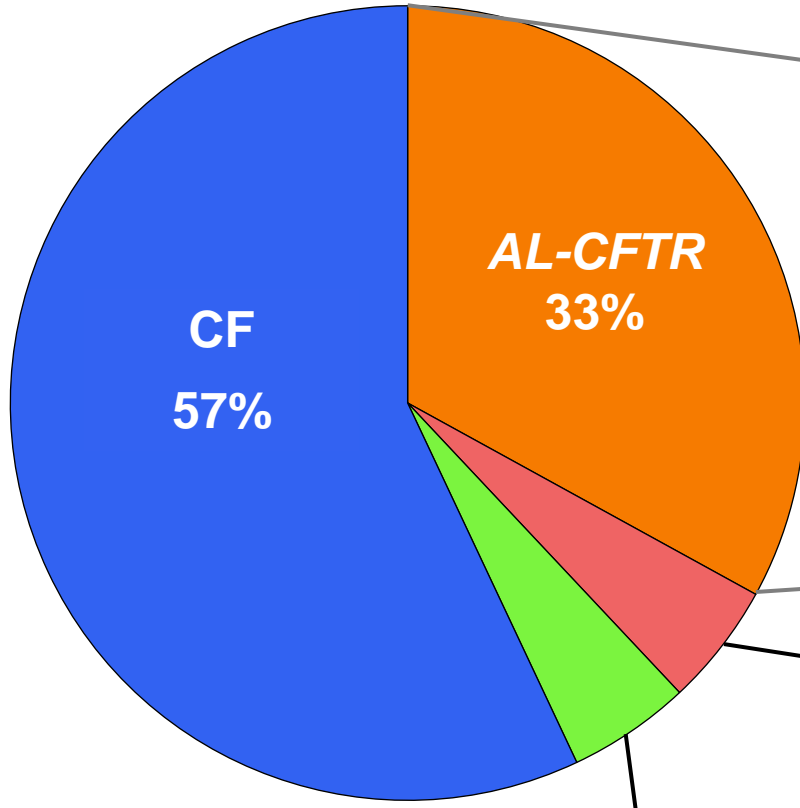
- Depuis 2008
- 10 laboratoires collaborateurs (4 LBMR)
- 5959 individus
 - données génétiques
 - données cliniques (CF et AL-CFTR)
- Focus sur les variants rares
- 1200 variants
 - données fonctionnelles et bibliographiques
 - outils de prédictions
 - réponse aux modulateurs
- Accès public depuis 2017



<https://cftr.chu-montpellier.fr>

Quels individus dans *CFTR*-France ?

5959 individus



AL-CFTR – 1947 individus

ABCD: 55.3%

Pancréatite chronique : 16.1%

Bronchectasie: 11.9%

Rhinosinusite chronique : 2.4%

Kératodermie (KPA) : 1.1%

Autres AL-CFTR (infertilité, asthme, manifestations digestives etc.) : 13.3%

Autres 5%

individus sains porteurs de 2 variants *CFTR* : 3.3%

fœtus avec hyperéchogénicité intestinale: 1.2%

nouveau-nés au diagnostic incertain 5%

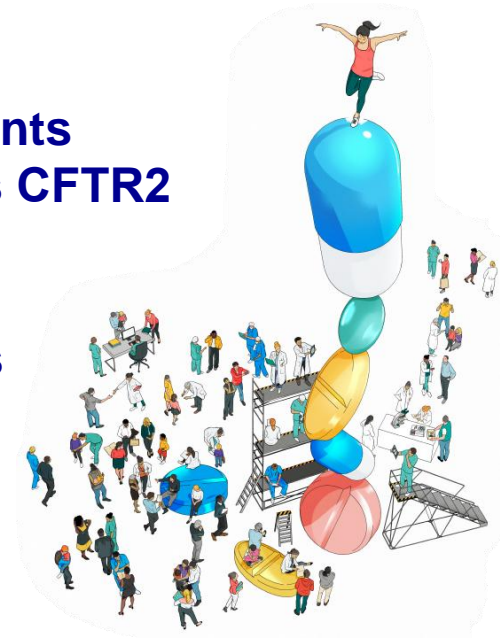
Mises à jour régulières des données cliniques grâce au Registre Français de la mucoviscidose et aux cliniciens



Quels variants dans *CFTR*-France ?

- **toutes les catégories de variants du gène *CFTR*** : pathogènes, non pathogènes et de signification inconnue (VUS)
- **1200 variants**
- **827 variants rares** retrouvés chez moins de 3 individus en France (~ 70%)
- Variants rares = challenge pour les laboratoires de diagnostic moléculaire et le conseil génétique
- Parmi ces variants rares, **326 sont associés à des pathologies**
110 non classés dans CFTR2
- Certains individus ni dans CFTR2, ni dans le Registre
Ex. dans l'étude du Cadre de Prescription Compassionnelle Français (CPC) : **1/3 des variants portés par les 479 individus atteints de mucoviscidose n'étaient pas répertoriés dans CFTR2** (Burgel, PR *et al.* Lancet Respir Med. 2024)

→ *CFTR*-France présente un **intérêt majeur pour l'interprétation des variants rares**



Pourquoi une nouvelle classification ?

- Ancienne classification adaptée au large spectre phénotypique lié aux variants du gène *CFTR*
(classes « CF-causing », « CFTR-RD causing », « varying clinical consequences »)

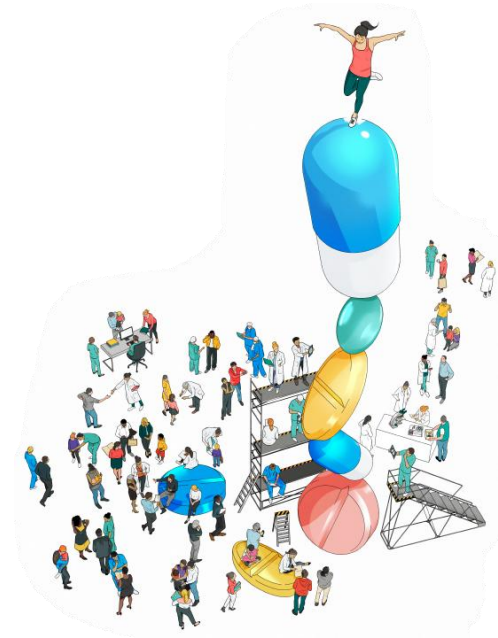
MAIS :

- trop différente des recommandations de l'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)
(normes et lignes directrices pour l'interprétation des variants en génétique)
- Ne tenait pas compte de la pénétrance incomplète pour un phénotype donné

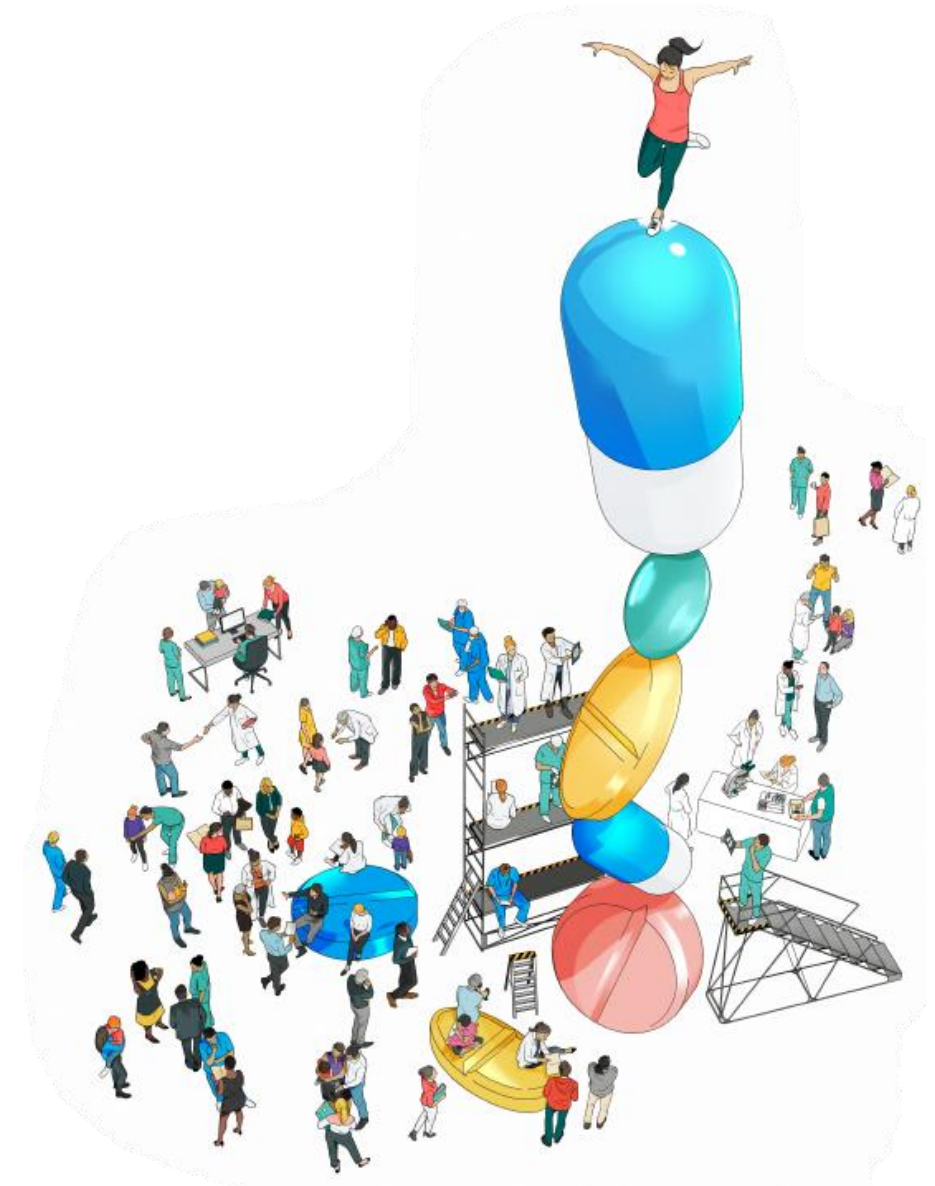
→ présentation des nouvelles classes et sous-classes de *CFTR*-France

- « VUS non-CF », « likely benign », « likely CF », « likely CFTR-RD »
- « low penetrance for CF », « CFTR-RD low penetrance »

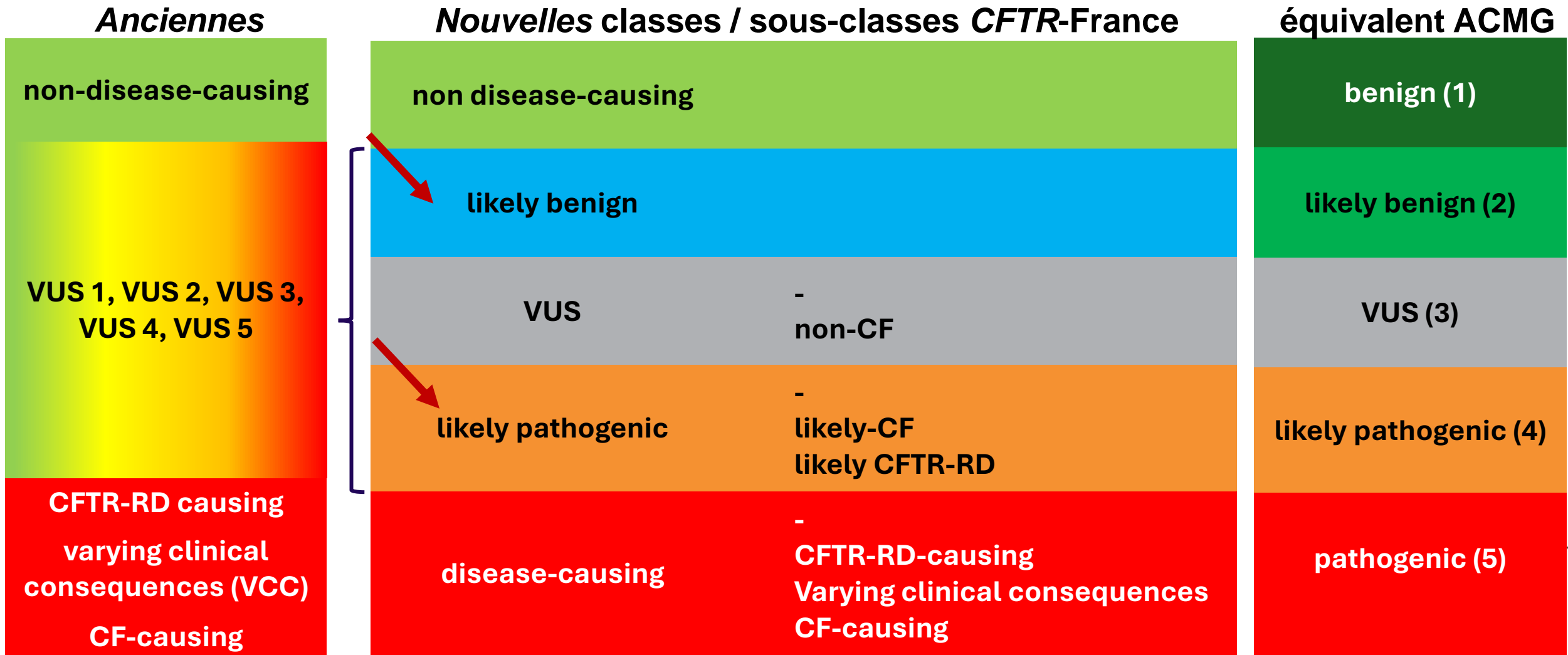
→ Présentation des dernières fonctionnalités : allèles complexes, réponse aux modulateurs



La nouvelle classification des variants dans *CFTR*-France

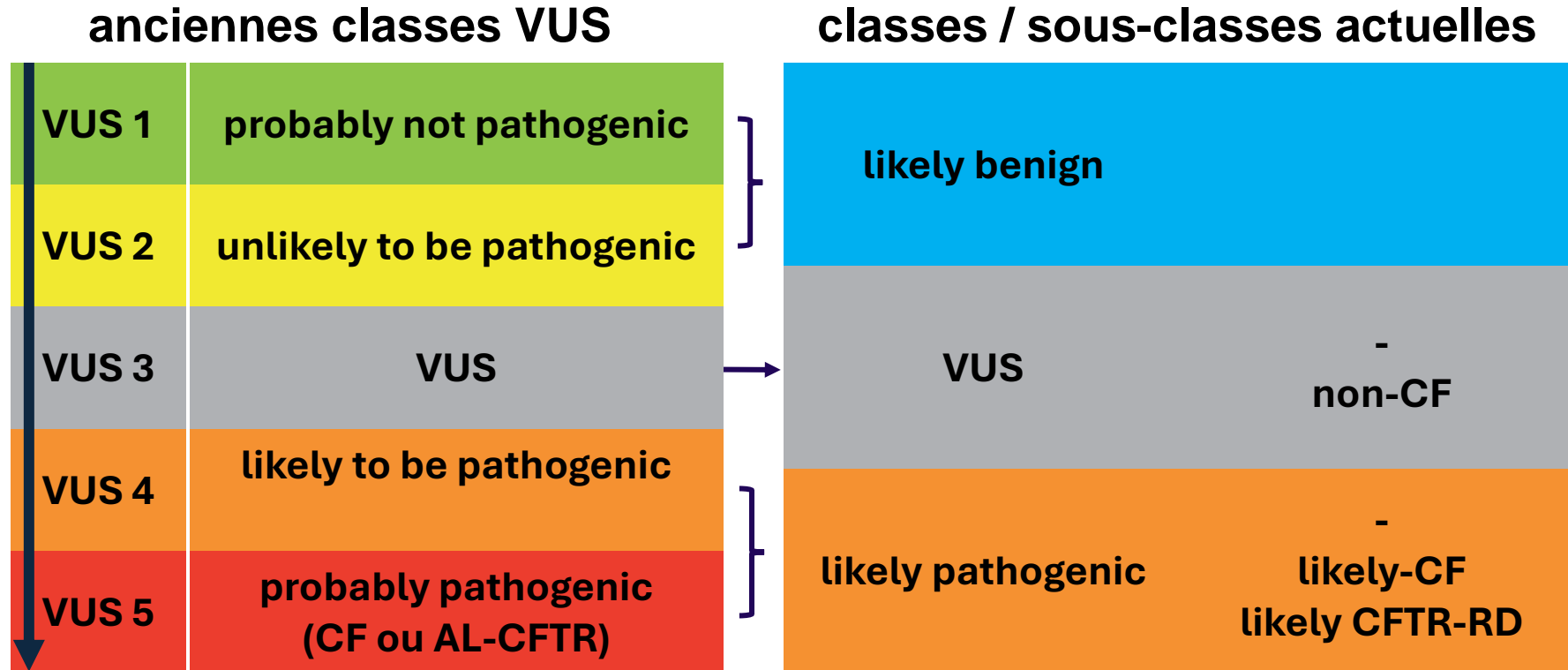


Nouvelle classification des variants



Color code: non disease-causing < likely benign < VUS < likely pathogenic < disease-causing

Evolution des 5 classes VUS de *CFTR*-France



- VUS : sous-classe **VUS non-CF**
- classe « **likely pathogenic** » (selon phénotypes rapportés) :
 - « **likely-CF** » si observé chez individus CF
 - « **likely CFTR-RD** » si rapporté que chez individus AL-CFTR



Répartition des variants dans *CFTR*-France

1200 variants (70 % rare)

Likely pathogenic
4.5%

Likely benign
1.0%

Non-disease-causing
7.2%

VUS
38.2%
incl.
32 non-CF
VUS

Disease-causing
49.1%

CF-causing: 35.1%
VCC: 3.2%
CFTR-RD-causing: 3.5%
Sans sous-classe: 7.3%

- **VUS** : variants rares, très peu d'observations
- sous-classe « non-CF » : données disponibles suffisantes pour affirmer que le variant n'est probablement pas associé à la mucoviscidose.



Variants VUS non-CF

Variant NM_000492.4:c.4333G>A

Variant details:

- VUS dans CFTR2
- Assez fréquent dans la pop générale (VAF : 0.2%)

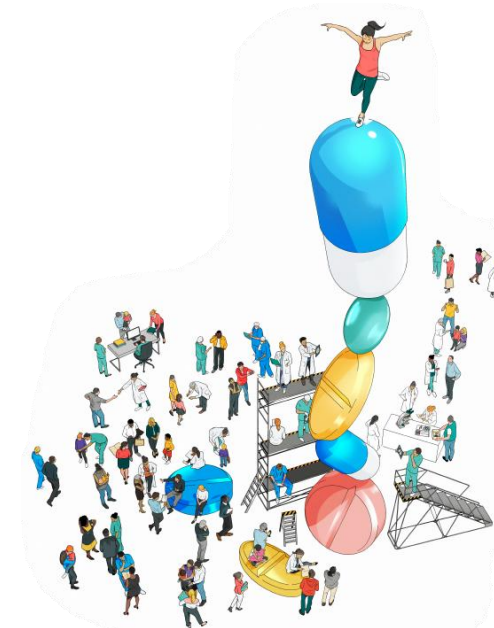
Name	NM_000492.4:c.4333G>A
Protein name	NP_000483.3:p.(Asp1445Asn)
Genomic name (hg19)	chr7:g.117307052G>A UCSC
Genomic name (hg38)	chr7:g.117666998G>A UCSC
#Exon/intron	exon 27
Legacy Name	D1445N
Class	VUS
Subclass	non-CF

• ≠ R117H (VAF 0.1%) : ~100 ABCD

• 1 seul ABCD reporté pour un variant assez fréquent
 → VUS non-CF

Detailed genotypes:

Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
Pancreatitis	5070	heterozygote	CFTR-RD-causing- Undef
Bronchiectasis	5466	heterozygote	CF-causing- Undef
CRS-NP	5338	heterozygote	CFTR-RD-causing- Undef
Other	5616	heterozygote	CFTR-RD-causing - Trans
CBAVD	5063	heterozygote	CF-causing- Undef



Variants likely pathogenic, likely CF

Variant NM_000492.4:c.1798A>G

Variant details:

Name	NM_000492.4:c.1798A>G
Protein name	NP_000483.3:p.(Arg600Gly)
Genomic name (hg19)	chr7:g.117232019A>G UCSC
Genomic name (hg38)	chr7:g.117591965A>G UCSC
#Exon/intron	exon 14
Legacy Name	R600G
Class	likely pathogenic
Subclass	likely CF
WT sequence	CTGTAAACTGATGGCTAACAAACT A GGATTTTGGTCACTTCTAAAATGGA
Mutant sequence	CTGTAAACTGATGGCTAACAAACT G GGATTTTGGTCACTTCTAAAATGGA

- VUS dans CFTR2
- Non reporté dans bases de données pop générale

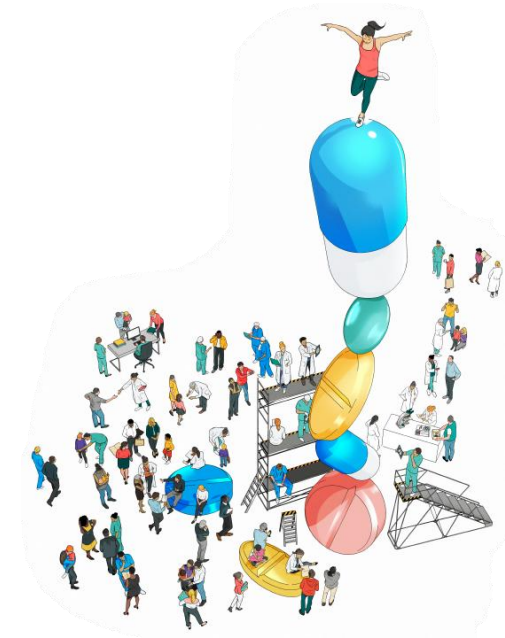
Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
CF	1313	heterozygote	
CF	2241	heterozygote	CF-causing- Undef
CF	3109	heterozygote	CF-causing - Trans

- Faible fréquence
 - 3 CF dont 1 porteur d'un variant CF sur l'autre chromosome
- ➔ likely CF



Variants fréquents reclassés par les LBMR

- Les laboratoires de Référence ont **reclassé 34 variants fréquents**
 - 15 VUS
 - 6 « disease-causing »
 - 13 variants impliqués dans les allèles complexes
- **But : proposer une liste commune de variants non-CF aux labos Français**
- Méthode basée sur l'évaluation des **données cliniques**, des **données fonctionnelle**, de la **fréquence** dans la population et des données de **pénétrance**
- Travail présenté par le **Dr. Adrien PAGIN**
 - Atelier GenMucoFrance, Toulouse, 2024
 - Journées Scientifiques de la Mucoviscidose, Paris 2025
- **Classification intégrée dans CFTR-France**



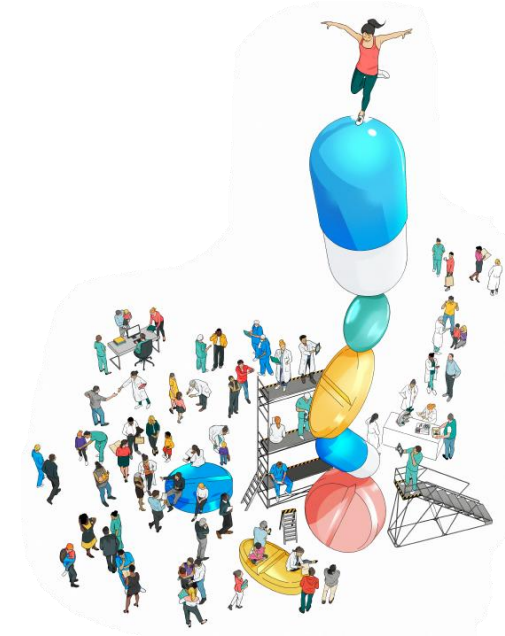
Variants « à pénétrance incomplète »

Variant	Ancienne classification	Nouvelle classification <i>CFTR</i> -France
L997F	CFTR-RD	CFTR-RD low penetrance
TG11T5	CFTR-RD	CFTR-RD low penetrance
TG13T5	VCC	VCC low penetrance for CF
R117C	VCC	VCC low penetrance for CF
D1152H	VCC	VCC low penetrance for CF

→ **L997F, TG11T5 « CFTR-RD à pénétrance incomplète »** : retrouvés chez des AL-CFTR et chez des individus sains porteurs d'un variant CF-causing

→ **TG13T5, R117C, D1152H « VCC à faible pénétrance pour CF »** : rapportés chez des CF mais en nombre plus faible en comparaison des AL-CFTR

→ **Reclassification par les LBMR** vue sur la page des variants



Variants fréquents CFTR-RD reclassés bénins

Variant	Ancienne classification	Nouvelle classification CFTR-France
R1162L	CFTR-RD	non disease-causing
F1052V	CFTR-RD	non disease-causing
I807M	CFTR-RD	non disease-causing
R74W (seul)	CFTR-RD	non disease-causing
D1270N (seul)	CFTR-RD	non disease-causing
V201M (seul)	CFTR-RD	likely benign
D443Y (seul)	CFTR-RD	likely benign
R668C (seul)	CFTR-RD	non disease-causing
G576A (seul)	CFTR-RD	non disease-causing
Classe des allèles complexes		
R74W;D1270N	CFTR-RD	non disease-causing
R74W;V201M;D1270N	Non définie	CFTR-RD
G576A;R668C	Non définie	non disease-causing
D443Y;G576A;R668C	Non définie	CFTR-RD

- Les variants **fréquents, impliqués dans les allèles complexes**, étaient reportés CFTR-RD ou VCC même à l'état isolé (CFTR-France et/ou CFTR2)
- Ces variants isolés sont « non disease-causing » ou « likely benign »

➔ **But : ne plus reporter ces variants reclassés sur les comptes-rendus de génétique si retrouvés à l'état isolé**



Visualisation des allèles complexes

Variant NM_000492.4:c.1727G>C

Variant details:

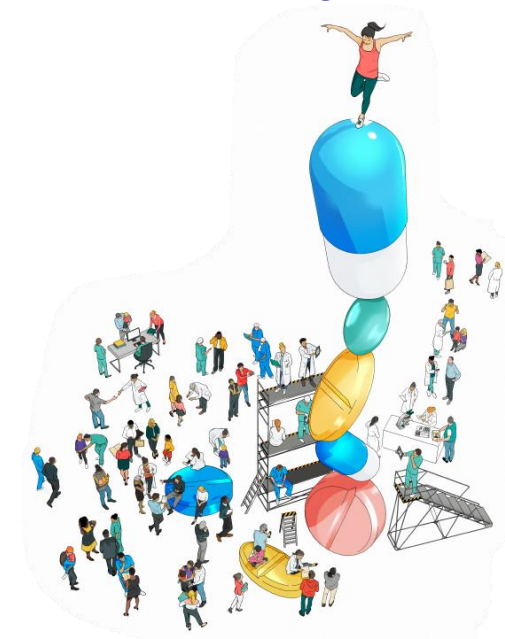
Name	NM_000492.4:c.1727G>C
Protein name	NP_000483.3:p.(Gly576Ala)
Genomic name (hg19)	chr7:g.117230454G>C UCSC
#Exon/intron	exon 13
Legacy Name	G576A
Class	non disease-causing
Subclass	NULL
	<ul style="list-style-type: none"> • complex allele in 69.70% of patients associated with • c.2002C>T - p.(Arg668Cys) : 98.91% • c.1327G>T - p.(Asp443Tyr) : 58.70%
WT sequence	TTGTATTATTAGACTCTCCTTTTG G ATACCTAGATGTTTTAACAGAAAAA
Mutant sequence	TTGTATTATTAGACTCTCCTTTTG C ATACCTAGATGTTTTAACAGAAAAA

Effects of associated complex alleles:

R668C	non disease-causing
D443Y	likely benign
G576A ; R668C	non disease-causing
D443Y ; G576A ; R668C	disease-causing - CFTR-RD-causing

- Reclassification par les LBMR ajoutée dans *CFTR-France*

→ Seul la combinaison des 3 variants sur le même allèle est considérée « disease-causing / CFTR-RD-causing ».



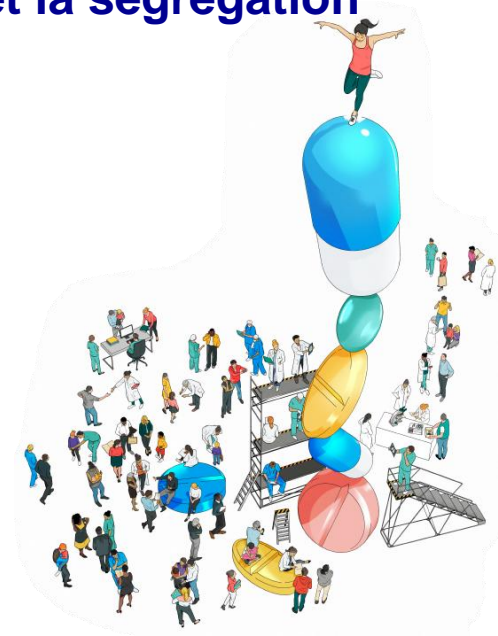
Intérêt pour le clinicien et le conseil génétique

= vérifier la classe du variant

- ECFS : 1^{ère} recommandation pour l'utilisation des modulateurs : **vérifier sur CFTR2 ou CFTR-France que les variants portés par le patient sont « CF-causing »**
(Southern *et al.*, Journal of Cystic Fibrosis, 2024)
- Pour les individus porteurs d'un 2^{ème} variant pathogène, **CFTR-France fournit la classe et la ségrégation allélique du 2^{ème} variant.**

!/ Pour des raisons réglementaires, CFTR-France ne fournit pas le génotype complet

→ Nous écrire pour des informations supplémentaires agrégées
Onglet « contact » site Web



***CFTR*-France, un outil pour visualiser les variants éligibles aux modulateurs**



ΔF311: répondeur « approuvé »

Variant NM_000492.4:c.935_937del

Variant details:

- VCC dans CFTR2
- disease-causing sans sous-classe dans CFTR-France : 1 CF et 2 AL-CFTR

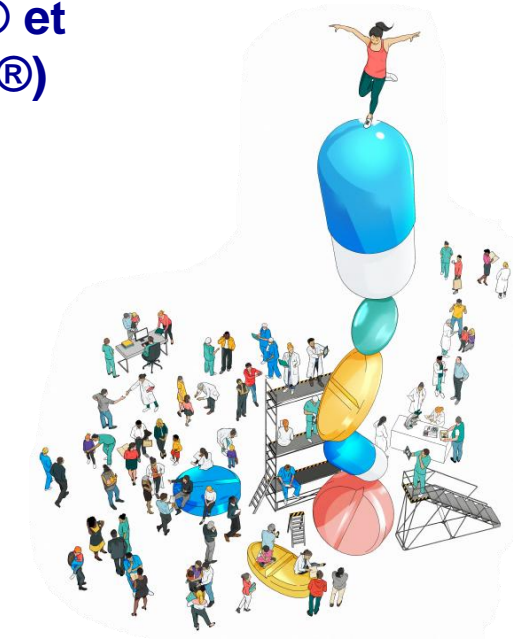
Name	NM_000492.4:c.935_937del		
Protein name	NP_000483.3:p.(Phe312del)		
Genomic name (hg19)	chr7:g.117180219_117180221del	UCSC	
Genomic name (hg38)	chr7:g.117540165_117540167del	UCSC	
#Exon/intron	exon 8		
Legacy Name	ΔF311		
Class	disease-causing		
WT sequence	TACTTCAATAGCTCAGCCTTCTTCT TCT CAGGGTTCTTTGTGGTGTTTTTATC		
Mutant sequence	TACTTCAATAGCTCAGCCTTCTTCT --- CAGGGTTCTTTGTGGTGTTTTTATC		

→ Variant validé par la FDA pour tous les modulateurs (KAFTRIO® et ALYFTREK®)

Response to modulators:

Modulator	FDA approval	EMA approval	<i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i> data	clinical data
IVA	yes	no	yes	no
TEZ-IVA	yes	no	yes	no
ELX-TEZ-IVA	yes	no	yes	no
VNZ-TEZ-DIVA	yes	no	yes	no

clinical and functional data presented above are provided by Vertex



c.3874-4522A>G : répondeur « non évalué FDA »

Variant NM_000492.4:c.3874-4522A>G

Variant details:

- VUS dans CFTR2
- VCC dans *CFTR*-France : 4 CF et 2 AL-CFTR

➔ Variant répondeur au KAFTRIO® (CPC 2024) mais non évalué par la FDA

Name	NM_000492.4:c.3874-4522A>G
Protein name	NP_000483.3:p.(=)
Genomic name (hg19)	chr7:g.117288374A>G UCSC
Genomic name (hg38)	chr7:g.117648320A>G UCSC
#Exon/intron	intron 23
Class	disease-causing
Subclass	varying clinical consequence
WT sequence	TTTATTGTTTTTTGTTTGACATCCA A TGCTAAAGCATAATGCCTGTTGCAG
Mutant sequence	TTTATTGTTTTTTGTTTGACATCCA G TGCTAAAGCATAATGCCTGTTGCAG

Response to modulators:



Reference	PMID	Modulator	<i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i> data	clinical data	Patient responsiveness
Burgel et al., 2024	39151434	ELX-TEZ-IVA	N.D.	yes	yes



L227R : « faux-sens » non répondeur

Variant NM_000492.4:c.680T>G

Variant details:

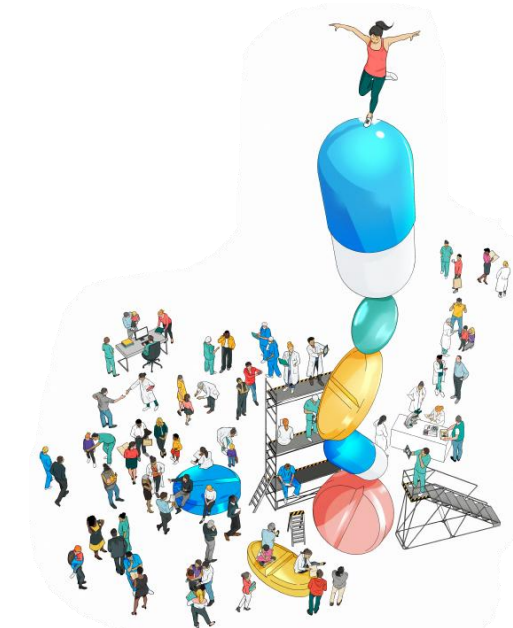
Name	NM_000492.4:c.680T>G
Protein name	NP_000483.3:p.(Leu227Arg)
Genomic name (hg19)	chr7:g.117175402T>G UCSC
Genomic name (hg38)	chr7:g.117535348T>G UCSC
#Exon/intron	exon 6
Legacy Name	L227R
Class	disease-causing
Subclass	CF-causing
WT sequence	TTACAGGCGTCTGCCTTCTGTGGAC T TGGTTTCCTGATAGTCCTTGCCCTT
Mutant sequence	TTACAGGCGTCTGCCTTCTGTGGAC G TGGTTTCCTGATAGTCCTTGCCCTT

➔ Variant « faux-sens » non répondeur au KAFTRIO® (CPC 2024)

➔ informe le clinicien que son patient pourrait ne pas répondre à l'ETI

Response to modulators:

Reference	PMID	Modulator	<i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i> data	clinical data	Patient responsiveness
Burgel et al., 2024	39151434	ELX-TEZ-IVA	N.D.	yes	no

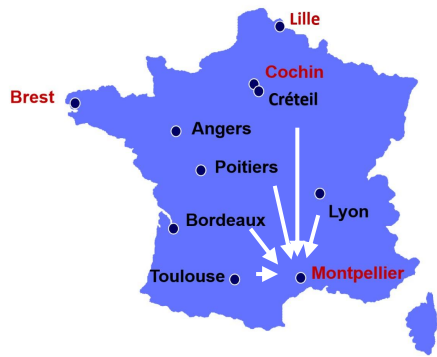


Travaux en cours ...

- Voir comment permettre l'exploitation de la liste des **variants trouvés probablement répondeurs** dans l'étude du CPC (réponse pour < 3 individus atteints de mucoviscidose)
- Depuis avril 2025, l'EMA a permis un accès élargi au KAFTRIO® pour la plupart des individus atteints de mucoviscidose « **sauf ceux qui portent deux variants de classe I** »
- CPC: **liste des variants classe I « exceptionnels »** (Burgel et al. 2025)

→ **Actualisation des données avec la liste de tous les variants répondeurs ou éligibles aux modulateurs**





Registre Français de
la mucoviscidose

consortium *CFTR*-France

Bordeaux Dr. Marie-Pierre REBOUL

Brest Dr. Marie-Pierre AUDREZET

Créteil Dr. Alix DE BECDELIÈVRE, Pr. Pascale FANEN

Lille Dr. Adrien PAGIN

Paris-Cochin Pr. Thierry BIENVENU, Dr. Emmanuelle GIRODON

Poitiers Dr. Fabienne DUFERNEZ

Toulouse Dr. Véronique GASTON, Dr. Eric BIETH

Lyon Dr. Céline RENOUX, Dr. David CHEILLAN

Montpellier : Souphatta SASORITH, Corinne BAREIL, Anne BERGOUGNOUX, David BAUX, Fanny VERNEAU, Jean-Pierre ALTIERI, Lise LARRIEU, Caroline RAYNAL

MERCI !

